

ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАГОЦИТОВ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ТОПИЧЕСКОЙ ЦИТОКИНОТЕРАПИИ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Латюшина Л.С., Малышева Л.Ю., Пиотрович А.В., Бережная Е.С.,
Лаптева А.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Ведущее место в структуре хирургической стоматологической патологии занимают одонтогенные воспалительные заболевания (хронический периодонтит, одонтогенные флегмоны) и травмы, зачастую протекающие с воспалительными осложнениями. Цель работы – провести анализ эффекторных показателей фагоцитов локального очага воспаления (отделяемого гнойной раны, содержимого лунки зуба и смешанной слюны) и оценить влияние топической цитокинотерапии на изучаемые параметры у пациентов с воспалительными стоматологическими заболеваниями – хроническим периодонтитом, одонтогенными флегмонами, осложненным переломом нижней челюсти. В рамках двухэтапного исследования комплексно обследованы 236 человек, разделенные на группы в зависимости от заболевания и метода лечения, в их числе: 74 пациента (К 04.5 – К 04.9), разделенные на группы в соответствии с формой периодонтита (хронический фиброзный, гранулирующий и гранулематозный); 102 пациента с одонтогенными флегмонами (L03.2, K12.2), которым на фоне базовой терапии на втором этапе проводили топическую цитокинотерапию беталейкином (рекомбинантный IL-1β) и ронколейкином (рекомбинантный IL-2); больные с переломом нижней челюсти, осложненным воспалительным процессом (S 02.6, n = 50), которым на втором этапе проводили топическую иммунотерапию беталейкином. Обследование пациентов с воспалительными стоматологическими заболеваниями на первом этапе работы и проведенный анализ эффекторных параметров нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов локального воспалительного очага выявил иммунологические предикторы недостаточной эффективности воспалительного ответа, проявляющиеся в абберантной функциональной активности фагоцитов: угнетение всех изучаемых показателей с выраженным снижением функционального резерва клеток у пациентов с одонтогенными флегмонами глубоких клетчаточных пространств; высокую способность к продукции активных форм кислорода со снижением

Адрес для переписки:

Латюшина Лариса Сергеевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (904) 816-67-73.
E-mail: Latyushinal@mail.ru

Address for correspondence:

Larisa S. Latyushina
South Ural State Medical University
64 Vorovsky St
Chelyabinsk
454092 Russian Federation
Phone: +7 (904) 816-67-73.
E-mail: Latyushinal@mail.ru

Образец цитирования:

Л.С. Латюшина, Л.Ю. Малышева, А.В. Пиотрович,
Е.С. Бережная, А.В. Лаптева «Особенности
эффекторных показателей фагоцитов и влияние на
них топической цитокинотерапии при воспалительных
заболеваниях челюстно-лицевой области»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 3. С. 345-354.
doi: 10.46235/1028-7221-8690-COT

© Латюшина Л.С. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.S. Latyushina, L. Yu. Malysheva, A.V. Piotrovich,
E.S. Berezhnaya, A.V. Lapteva "Characteristics of the
phagocyte effector indexes and effect of local cytokine
therapy on their parameters in inflammatory diseases of the
maxillofacial region", Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3,
pp. 345-354.
doi: 10.46235/1028-7221-8690-COT

© Latyushina L.S. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-8690-COT

функционального резерва нейтрофилов у больных с осложненными нагноением костной ткани переломами; у пациентов с поражением периапикальной зоны зубов – признаки существенной активности хронического воспаления. Вторым этапом исследования, связанным с оценкой влияния топической терапией рекомбинантными цитокинами на функциональные показатели фагоцитов и анализом полученных данных, позволил обнаружить различное влияние препаратов на изучаемые параметры и при этом зарегистрировать интегральный эффект иммунотерапии, заключающийся в нормализации измененных показателей. Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать, что у пациентов с воспалительными процессами челюстно-лицевой области, которым применялась топическая цитокинотерапия, формировался более высокий эффекторный адаптивный потенциал фагоцитов локального очага.

Ключевые слова: топическая цитокинотерапия, флегмоны, периодонтит, перелом челюсти, нейтрофилы, макрофаги

CHARACTERISTICS OF THE PHAGOCYTE EFFECTOR INDEXES AND EFFECT OF LOCAL CYTOKINE THERAPY ON THEIR PARAMETERS IN INFLAMMATORY DISEASES OF THE MAXILLOFACIAL REGION

Latyushina L.S., Malysheva L.Yu., Piotrovich A.V., Berezhnaya E.S., Lapteva A.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Odontogenic inflammatory diseases and injuries take a leading place in the structure of surgical dental pathology. They often proceed with inflammatory complications. The aim of the present work was to analyze the effector indexes of phagocytic cells at the local area of inflammation (secretions from purulent wounds, tooth socket and mixed saliva), and to evaluate the effect of topical cytokine therapy on the studied parameters in patients with inflammatory dental diseases (chronic periodontitis, odontogenic phlegmon) complicated by mandibular fractures. As a part of a two-stage research, 236 people were comprehensively examined, divided into groups depending on their clinical disease and method of treatment. This group included 74 patients (classified as K 04.5 – K 04.9), divided into subgroups by the types of periodontitis (chronic fibrous, granulating and granulomatous form); 102 patients with phlegmon (classified as L03.2, K12.2), who, at the second stage of basic therapy, received topical cytokine treatment with betaleukin (recombinant IL-1 β) and roncoleukin (recombinant IL-2). Fifty patients with fractures of the lower jaw (classified as S 02.6) underwent immunotherapy with betaleukin at the second stage of treatment. Examination of patients with inflammatory dental diseases at the first stage of study and analysis of the effector indexes of neutrophilic granulocytes and macrophages from the local inflammatory foci revealed some immunological predictive signs of lacking efficiency of the inflammatory response, manifesting as aberrant functional activity of phagocytes, e.g., inhibition of all studied parameters along with sufficiently reduced functional reserve of phagocytic cells in the patients with phlegmon; high ability to produce reactive oxygen species with a decreased functional reserve of neutrophils in the patients with fractures, and signs of activated chronic inflammation in the patients with periapical lesions. The second stage of our research associated with topical therapy with recombinant cytokines and analysis of the obtained data, enabled us to detect different effects of drugs on the studied parameters and register the integral effect of immunotherapy, which represents normalization of altered functional indexes. Hence, the data obtained may indicate that, in patients with inflammatory processes in the maxillofacial region, a higher adaptive effector potential of phagocytes was formed at the affected focus following the topical cytokine therapy.

Keywords: local cytokine therapy, phlegmon, periodontitis, jaw fracture, neutrophils, macrophages

Введение

Ведущее место в структуре хирургической стоматологической патологии занимают одонтогенные воспалительные заболевания – периодонтиты, остеомиелиты челюстей, абсцессы и флегмоны [1, 8]. Проблема хронического периодонтита (К 04.5 – К 04.9) сохраняет свою актуальность, поскольку ее решение сопровождается достаточно большим процентом осложнений. В настоящий период времени интерес к изучению различных аспектов периапикального воспаления возрос, в связи с активным внедрением в клиническую практику метода одномоментной (немедленной) внутрикостной дентальной имплантации, при которой существенная часть имплантатов устанавливается в инфицированную зону [7, 11, 12]. Исходя из этого, продолжается поиск патогенетически обоснованных методов профилактики осложнений и ускорения процессов остеоинтеграции в периимплантной зоне, в том числе путем оценки функциональных показателей фагоцитов воспалительного локального периапикального очага.

Статистические данные по структуре стоматологической заболеваемости свидетельствуют, что пациенты с одонтогенными воспалительными процессами составляют до 54% от общей когорты стационарных больных челюстно-лицевых стационаров, с преобладанием пациентов с флегмонами лица (L03.2, K12.2) [1, 8]. Несмотря на внедрение современных методов профилактики и лечения, отмечается устойчивая тенденция к увеличению числа пациентов с тяжелым течением, со склонностью либо к агрессивному течению, либо к хронизации гнойного процесса. Данный феномен связывают в том числе с повышением роли условно-патогенных микроорганизмов, проявляющих патогенные действия в ситуации супрессии иммунной защиты организма. В этой связи изучение эффекторных характеристик фагоцитов пораженных воспалением тканей позволит проводить полноценное патогенетическое лечение данной категории пациентов [3, 4].

Среди травматических поражений лица наиболее распространен перелом нижней челюсти (S 02.6), при этом подавляющая часть пациентов госпитализируются с воспалительными осложнениями, в том числе с травматическим остеомиелитом. Известно, что развитие внутрикостных деструктивных процессов и их распространение тесно связаны с состоянием иммунитета, прежде всего с параметрами мукозального иммунитета полости рта [6].

Т.е. заболевания, удельный вес которых в структуре стоматологической патологии весьма существенен, отмечены изменениями иммунологических показателей, которые оказывают

влияние на их течение и исход. Одним из ведущих составляющих местной иммунологической реактивности являются функциональные показатели нейтрофилов и макрофагов локального очага воспаления: отделяемого гнойной раны, содержимого лунки удаленного зуба и смешанной слюны [5] – отражающих состояние иммунитета на локальном уровне. На сегодняшний день, комплексная терапия воспалительных стоматологических заболеваний все чаще дополняется иммунотерапией, в том числе топической цитокиноterapiей, направленной на нивелирование нарушений иммунитета [3, 6].

Цель работы – провести анализ эффекторных показателей фагоцитов локального очага воспаления (отделяемого гнойной раны, содержимого лунки зуба и смешанной слюны) и оценить влияние топической цитокиноterapiи на изучаемые параметры у пациентов с воспалительными стоматологическими заболеваниями – хроническим периодонтитом, одонтогенными флегмонами, осложненным переломом нижней челюсти.

Материалы и методы

Работа была проведена на кафедре хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии и в научно-исследовательском институте иммунологии ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Минздрава России. В двухэтапное исследование были включены 236 человек, которым провели комплексное обследование: первый этап – проспективное обследование пациентов; второй этап – рандомизированное, краткосрочное, проспективное, простое, «слепое», плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности топической цитокиноterapiи. В их числе 74 пациента с диагнозами К 04.5 – К 04.9 в сопоставление с классификацией И.Г. Лукомского (1955) (хронический фиброзный, гранулирующий и гранулематозный периодонтит), которые были включены только в первый этап исследования с разделением на группы в зависимости от формы заболевания: ХФП группа (n = 27), с фиброзным поражением периапикальной зоны; ХГщП группа (n = 14) – больные с хроническим гранулирующим периодонтитом; ХГП группа (n = 24) – обследуемые с хроническим гранулематозным периодонтитом; контрольная группа (1КГ), пациенты с интактными зубами, удаленными по ортодонтическим показаниям (n = 9). Забор биологического материала (раневого отделяемого лунки) проводился непосредственно после удаления зуба. Вторая когорта обследованных – 102 пациента с установленным диагнозом L03.2, K12.2, с локализацией одонтогенного гнойного процесса в глубоких клетчаточных пространствах, у кото-

рых проводилось изучение отделяемого ран, и на втором этапе были сформированы: группа сравнения (2ГС, $n = 29$), с традиционными комплексными лечебными мероприятиями [1]; две основные группы – 2рОГ, $n = 28$ – пациентам которой в послеоперационном периоде проводилась цитокиноterapia ронколейкином (рекомбинантный ИЛ-2 человека, регистрационный номер № ПВР-1-2.3/01285 от 15.05.09, ООО «Биотех», Россия) по разработанной схеме (Пат. № 2361607 Рос. Федерация); 2бОГ, $n = 18$ – пациенты которой в послеоперационном периоде получали топическое лечение беталейкином (рекомбинантный ИЛ-1 β , регистрационный номер № N000222/01 от 20.12.07, Гос. НИИ ОЧБ ФМБА ФГУП, Россия); контрольная группа (2КГ) – 27 пациентов с ранами, заживших первичным натяжением. Также изучение функциональных показателей фагоцитов в нестимулированной смешанной слюне провели у 50 больных с осложненными переломами нижней челюсти, на втором этапе представленные двумя группами: группой сравнения (3ГС, $n = 25$) – с общепринятым комплексом лечения [1] и основной группой (3ОГ), 25 пациентам которой базовый комплекс усилили топической цитокиноterapiей гелем «Колетекс-Бета» с рекомбинантным ИЛ-1 β (Патент № 2599509 Рос. Федерация); контрольную группу (3КГ) представили 10 клинически здоровых добровольцев. Больные в группах соответствовали критериям включения и исключения, были сопоставимы по гендерно-возрастным признакам, локализации и степени тяжести патологического процесса.

Определяли функциональные параметры нейтрофилов и макрофагов: оценку фагоцитарной функции; способность к спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК); лизосомальную активность [2]. Биологический материал забирался во время операции удаления зуба (К 04.5 – К 04.9), в первые сутки после операции вскрытия флегмоны, при поступлении в стационар (S 02.6) и в динамике (на 8-10-е сутки стационарного лечения). Статистическую обработку показателей проводили, используя критерии Манна–Уитни, Вилкоксона и Краскела–Уоллиса, при $p \leq 0,05$, с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS Statistics 17,0.

Результаты и обсуждение

Сравнение эффекторных характеристик нейтрофилов отделяемого лунки пациентов с хроническим периапикальным воспалением с данными контроля позволило определить статистически значимые различия по всем изучаемым параметрам (табл. 1). У пациентов с различными

формами хронического периодонтита в сравнении с контрольными показателями выявилось существенное увеличение фагоцитарной активности и интенсивности, фагоцитарного числа, спонтанной и индуцированной активности и интенсивности в продукции АФК, т. е. обнаружена одноплановая абберантная функциональная активность фагоцитов. При этом выявлены статистические различия между группами пациентов с периодонтитом: определены различия между в группах ХФП и ХГП в показателе интенсивности индуцированной НСТ-реакции и между данными групп ХГП и ХГщП по фагоцитарному числу.

Исследование параметров функций фагоцитов гнойной раны у пациентов с одонтогенным воспалением мягких тканей позволило выявить исходное ослабление фагоцитарной и НСТ-редуцирующей активности и интенсивности, функционального резерва раневых поли- и мононуклеаров при высоких значениях индекса суммарной люминесценции лизосом (табл. 2, 3). К концу первой недели комплексного традиционного лечения изменений в исходных данных пациентов 2ГС выявлено не было, за исключением снижения индуцированного кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов (2-е сутки – 1,3 (0,7-1,7) у. е., $p = 0,01$ с 2КГ; 8-е сутки – 1,25 (0,9-1,5) у. е., $p = 0,002$ с 2КГ (1,75 (1,3-2,05) у. е.), что, вероятно, приводило к еще более выраженному падению продукции кислородзависимых биоцидных эффекторов и создавало условия для сохранения в ране патогенной флоры. В те же сроки у пациентов, пролеченных рекомбинантными цитокинами, был выявлен ряд изменений в эффекторных показателях фагоцитов раны: повышалась лизосомальная активность у пациентов обеих основных групп; отмечен рост поглотительной активности и интенсивности нейтрофилов и макрофагов (последних при лечении ронколейкином); определен рост числа фагоцитов на фоне терапии рекомбинантным ИЛ-2; усилились все изучаемые параметры НСТ-редуцирующей функции фагоцитов при топической терапии беталейкином и интенсивность индуцированной НСТ-реакции фагоцитов при терапии ронколейкином; существенно вырос функциональный резерв фагоцитов в обеих основных группах на фоне продолжающегося угнетения резервного эффекторного потенциала у пациентов, получавших традиционных комплексных лечебных мероприятий.

Изучение результатов показателей мукозального иммунитета слюны у пациентов с переломами нижней челюсти с воспалительными осложнениями позволило исходно определить: высокое содержание жизнеспособных лейкоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) (3ГС 18,95 (11,8-32,8), $p = 0,001$ с контролем; 3ОГ

ТАБЛИЦА 1. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ СОДЕРЖИМОГО ЛУНКИ ЗУБА ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПЕРИОДОНТИТОМ

TABLE 1. FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN THE CONTENTS OF THE TOOTH SOCKET OF PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS

Наименование показателя Name of the indicator	Пациенты с хроническим фиброзным периодонтитом Patients with chronic fibrous periodontitis n = 27	Пациенты с хроническим гранулирующим периодонтитом Patients with chronic granulating periodontitis n = 14	Пациенты с хроническим гранулематозным периодонтитом Patients with chronic granulomatous periodontitis n = 24	1-я контрольная группа 1 st control group n = 9
Активность фагоцитоза, % Phagocytosis activity, %	54,5 (40,0-65,5)*	49 (37-59)*	50 (40-60)*	20 (10-34)
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Intensity of phagocytosis, c. u.	1,23 (0,69-1,75)*	1,06 (0,76-1,47)*	0,8 (0,6-1,2)*	0,25 (0,10-0,62)
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	2,22 (1,65-2,75)*	2,15 (1,95-2,67)**	1,70 (1,33-2,67)	1,24 (1,04-2,35)
НСТ-спонт., у. е. NBT-spontaneous, c. u.	1,13 (1,00-1,35)*	1,14 (0,93-1,47)*	1,3 (1,15-1,54)*	0,28 (0,10-0,71)
НСТ-спонт., % NBT-spontaneous, %	87,5 (80-93)*	85 (77,0-91,5)*	90 (85-100)*	27,5 (10-50)
НСТ-индуц., у. е. NBT-induced, c. u.	1,14 (0,85-1,40)* ***	1,3 (1,24-1,55)*	1,4 (1,24-1,55)*	0,43 (0,19-0,71)
НСТ-индуц., % NBT-induced, %	89 (79-100)*	91 (81-99)*	96 (90-100)*	37,5 (18,75-55,00)

Примечание. * – статистически значимые различия между группами пациентов с группой контроля ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимые различия между группами ХГщП и ХГП ($p \leq 0,05$); *** – статистически значимые различия между группами ХФП и ХГП ($p \leq 0,05$).

Note. *, statistically significant differences between groups of patients with the control group ($p \leq 0.05$); **, statistically significant differences between groups of chronic granulating periodontitis and chronic granulomatous periodontitis ($p \leq 0.05$); ***, statistically significant differences between the groups of chronic fibrous periodontitis and chronic granulomatous periodontitis ($p \leq 0.05$).

20,25 (13,1-32,8), $p = 0,002$ с контролем; ЗКГ 13,6 (4,7-15,6)); отсутствие статистически значимых с контрольными значениями различий в изучаемых показателях фагоцитоза нейтрофилов; превышающие контрольные данные активности и интенсивности НСТ-спонтанного теста (ЗГС: 22 (16-35)%, $p = 0,0006$ с контролем; 0,23 (0,16-0,4) у. е., $p = 0,03$ с контролем; ЗОГ: 22 (16-34) %, $p = 0,004$ с контролем; 0,23 (0,18-0,4) у. е., $p = 0,03$ с контролем; ЗКГ: 12 (10-18) %, 0,12 (0,10-0,22) у. е.); сниженный показатель функционального резерва нейтрофилов, свидетельствующий об исходной низкой реактивности бактерицидных параметров (ЗГС: 1,2 (1,03-1,60) у. е., $p = 0,0025$

с контролем; ЗОГ: 1,1 (1-1,57) у. е., $p = 0,0004$ с контролем; ЗКГ: 1,6 (1,5-1,8) у. е.). В процессе традиционной комплексной терапии было выявлено: снижение до данных контроля сливаторного содержания жизнеспособных лейкоцитов; показателей продукции АФК и функционального резерва нейтрофилов; стойкое отсутствие колебаний в значениях, отражающих активность и интенсивность поглотительной функции нейтрофилов. Топическое применение беталейкина в комплексной терапии пациентов с осложненными переломами позволило зарегистрировать следующие изменения в эффекторных показателях нейтрофильных гранулоцитов: сохранение вы-

ТАБЛИЦА 2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ГНОЙНОЙ РАНЫ ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ

TABLE 2. FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN A PURULENT WOUND IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC PHLEGMON

Показатель Name of the indicator	2-я группа сравнения 2 nd comparison group n = 29	2 рОГ (группа с применением ронколейкина) 2 rOG (roncoleukin group) n = 28	2 БОГ (группа с применением беталейкина) 2 bOG (betaleukin group) n = 18	2-я контрольная группа 2 nd control group n = 27
2-е сутки / 8-е сутки 2 nd day / 8 th day				
Активность фагоцитоза, % Phagocytosis activity, %	50 (36-60)	50 (40-65)	40 (30-55)	50 (40-50)
	50 (40-60)	60 (42-70)*	62 (40-72)*	
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Intensity of phagocytosis, c. u.	1,9 (1,7-3,3)	1,9 (1,4-3,7)	1,51 (1,9-3,2)	1,36 (1,20-1,97)
	1,8 (1,5-2,2)	3,2 (2,3-4,6)*	1,96 (1,6-2,5)*	
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	4,5 (4-6)	4 (3,6-5,5)	2,7 (1,20-3,55)	3,2 (2,7-5,0)
	4,6 (4,3-5,0)	4,8 (4,6-6,7)*	3,085 (2,35-4,70)	
Функциональный резерв, у. е. Functional reserve, c. u.	1,2 (1,04-1,40)	1,2 (1,1-1,4)*	1,07 (0,80-1,27)*	1,45 (1,30-1,61)
	1,23 (1,1-1,5)	1,55 (1,4-1,8)**	1,48 (1,09-1,73)** ***	
Индекс суммарной люминесценции лизосом, у. е. Total luminescence index of lysosomes, c. u.	160 (94-446)	212 (175-512)	190 (157-315)	172 (140-220)
	295,5 (152-526)	505 (297-635)* ** ***	342 (197-622)*	

Примечание. * – статистически значимые различия между группами пациентов с группой контроля ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимые различия между основными группами и группой сравнения ($p \leq 0,05$); *** – статистически значимые различия по срокам внутри группы ($p \leq 0,05$).

Note. *, statistically significant differences between groups of patients with the control group ($p \leq 0.05$); **, statistically significant differences between the main groups and the comparison group ($p \leq 0.05$); ***, statistically significant differences within the group in terms of timing ($p \leq 0.05$).

сокого числа жизнеспособных лейкоцитов ($17,75 (10,4-35,9) \times 10^9/\text{л}$), вероятно, связанное с проявлениями кратковременного обострения воспалительного процесса на фоне цитокинотерапии; нормализацию показателей НСТ-редуцирующей реакции и функционального резерва нейтрофильных гранулоцитов (ЗОК – $1,8 (1,2-2,3)$ у. е., $p = 0,001$ с исходными показателями).

Анализ данных первого этапа исследования выявил у пациентов со воспалительной стоматологической патологией абберантную функциональную активность фагоцитов с признаками сниженной эффективности воспалительной реакции [3, 4, 13]. Ранее доказано, что в базисе подобного феномена фиксируются измененные функции фагоцитов, поскольку именно от них во многом зависят элиминация микробных агентов

и урон, связанный с гиперреактивностью бактерицидного действия [4, 10]. Наиболее выраженные отклонения были определены у пациентов с одонтогенными флегмонами – анализ полученных результатов проводился с учетом повышенной чувствительности фагоцитов гнойного очага (праймирования) [10] и было выявлено, что у раневых поли- и мононуклеаров определялись либо более низкие, либо не отличающиеся от контроля данные, что, в связи с вышеизложенным, резюмировалось как угнетение эффекторных характеристик. У данной категории больных и у пациентов с осложненными переломами был выявлен сниженный функциональный резерв нейтрофильных гранулоцитов, свидетельствующий о недостаточном бактерицидном потенциале системы и нарушенной способности этих

ТАБЛИЦА 3. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ ГНОЙНОЙ РАНЫ ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ

TABLE 3. FUNCTIONAL ACTIVITY OF MACROPHAGES IN PURULENT WOUNDS IN PATIENTS WITH ODONTOGENIC PHLEGMON

Показатель Name of the indicator	2-я группа сравнения 2 nd comparison group n = 29	2 рОГ (группа с применением ронколейкина) 2 rOG (roncoleukin group) n = 28	2 БОГ (группа с применением беталейкина) 2 bOG (betaleukin group) n = 18	2-я контрольная группа 2 nd control group n = 27
2-е сутки / 8-е сутки 2 nd day / 8 th day				
Активность фагоцитоза, % Phagocytosis activity, %	40 (33-54)	40 (40-52)	44 (41-50)	40 (40-50)
	50 (40-70)	65 (60-80)* ** ****	53 (31,50-60,00)	
Интенсивность фагоцитоза, у. е. Intensity of phagocytosis, c. u.	1,65 (1,0-1,8)	1,8 (1,5-3,5)	0,9 (0,85-0,90)	1,3 (1,14-1,90)
	1,96 (1,2-2,2)	3,4 (2,3-4,1)* *** ****	1,25 (0,97-2,10)	
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	4,2 (3,1-4,8)	4,2 (3,2-4,9)	2,8 (1,75-3,30)	3,21 (2,57-4,50)
	4,1 (3,5-5,2)	4,5 (4,1-5,6)*	3,7 (2,9-4,2)	
Функциональный резерв, у. е. Functional reserve, c. u.	1,2 (1,09-1,60)*	1,16 (1,00-1,33)*	1,09 (0,90-1,35)*	1,6 (1,30-1,74)
	1,2 (0,8-1,5)*	1,5 (1,33-1,60)**	1,47 (1,00-1,67)	
Индекс суммарной люминесценции лизосом, у. е. Total luminescence index of lysosomes, c. u.	180 (80-338)*	140 (72-180)	125 (110-165)*	87 (69-108)
	140 (128-272)*	200 (180-290)* **	264 (112-350)*	

Примечание. * – статистически значимые различия между группами пациентов с группой контроля ($p \leq 0,05$); ** – статистически значимые различия между основными группами и группой сравнения ($p \leq 0,05$); *** – статистически значимые различия внутри группы по срокам ($p \leq 0,05$); **** – статистически значимые различия между основными группами ($p \leq 0,05$).

Note. *, statistically significant differences between groups of patients with the control group ($p \leq 0.05$); **, statistically significant differences between the main groups and the comparison group ($p \leq 0.05$); ***, statistically significant differences within the group in terms of timing ($p \leq 0.05$); ****, statistically significant differences between the main groups ($p \leq 0.05$).

клеток отвечать на стимуляцию усилением дыхательных процессов с образованием ферментов, в том числе бактерицидных, что, в свою очередь, создает благоприятные условия для сохранения патогенных микроорганизмов в зоне первичного воспалительного очага и присоединения нозокомиальной инфекции [4, 9, 10]. Т. е. определены предпосылки перехода гнойного раневого процесса у пациентов с флегмонами в вялотекущую, длительно незаживающую форму, а у пациентов с воспалительными осложнениями переломов – в травматический остеомиелит. Известно, что деструктивные формы хронического периодонтита характеризуется дисбалансом локальных адаптивных и врожденных иммунологических реакций [11]. Изучение эффекторных показате-

лей нейтрофильных гранулоцитов содержимого лунки удаленных зубов пациентов с различными формами хронического периодонтита выявило однонаправленные функциональные характеристики, связанные с активностью хронического воспаления, что, вероятно, связано с длительной контаминацией периапикальной зоны, которая в постэкстракционном периоде может приводить к угнетению эффекторных показателей.

На втором этапе исследования был обнаружен интегральный эффект топической цитокинотерапии при вышеуказанных воспалительных заболеваниях, заключающийся в нормализации выявленной исходно абберантной функции фагоцитов, несмотря на различный механизм действия применяемых рекомбинантных цито-

кинов [3, 6]. Иммуноterapia гнойных ран при флегмонах и осложненных переломах нижней челюсти беталейкином приоритетно восстанавливала: индекс люминесценции лизосом; фагоцитарные показатели нейтрофильных гранулоцитов; продукцию клетками АФК; функциональный резерв, указывающий на адекватность резервного потенциала лейкоцитов местного воспалительного очага после проведенной цитокинотерапии. Ронколейкин, введенный в гнойные раны, способствовал повышению: лизосомальной и фагоцитарной активности; функциональному резерву; интенсивности индуцированного кислородзависимого метаболизма нейтрофилов раны, что может свидетельствовать о достаточном биоцидном потенциале раневых фагоцитов, а значит возможности к существо-

вой генерации АФК и перекисей, что усиливает деконтаминацию гнойной раны [13].

Заключение

Таким образом, подводя итоги работы, можно заключить, что по результатам исследования у пациентов с воспалительными стоматологическими заболеваниями были выявлены иммунологические предикторы низкой эффективности воспалительного ответа. Обнаружен интегральный эффект топической цитокинотерапии при вышеуказанных воспалительных стоматологических заболеваниях, заключающийся в нормализации измененных функциональных показателей и формировании более высокого эффекторного адаптивного потенциала фагоцитов локального очага.

Список литературы / References

1. Абрамян С.В., Андреев С.Н., Аржанцев А.П., Арутюнов А.С., Афанасьев В.В., Грудянов А.И., Гурин А.Н., Дробышев А.Ю., Дурново Е.А., Панин А.М., Рабинович С.А., Семин В.А.; под редакцией академика РАН А.А. Кулакова. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 691 с. [Abramyan S.V., Andreev S.N., Arzhantsev A.P., Arutyunov A.S., Afanasiev V.V., Grudyanov A.I., Gurin A.N., Drobishev A.Yu., Durnovo E.A., Panin A.M., Rabinovich S.A., Semin V.A.; ed. Academician A.A. Kulakov. Oral and Maxillofacial Surgery: National Guide]. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 691 p.
2. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН, 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil traps and methods for assessing the functional status of neutrophils]. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences, 2009. 208 p.
3. Долгушин И.И., Латюшина Л.С. Влияние местного лечения ронколейкином на течение гнойного раневого процесса и функциональную активность раневых фагоцитов у пациентов с одонтогенными флегмонами // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 1. С. 95-100. [Dolgushin I.I., Latyushina L.S. Influence of local treatment with roncoleukin on the course of purulent wound process and the functional activity of wound phagocytes in patients with odontogenic phlegmon. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 1, pp. 95-100. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-1-95-100.
4. Дурново Е.А. Сравнительный анализ функциональной активности нейтрофилов крови и ротовой полости у больных с гнойно-воспалительным процессом в полости рта // Стоматология, 2005. № 3. С. 29-32. [Durnovo E.A. Comparative analysis of the functional activity of blood and oral cavity neutrophils in patients with suppurative inflammatory process in the oral cavity. *Stomatologiya = Stomatology*, 2005, no. 3, pp. 29-32. (In Russ.)]
5. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия // Российский медицинский журнал, 2018. Т. 26, № 8-1. С. 19-27. [Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: subtleties of interaction. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*, 2018, Vol. 26, no. 8-1, pp. 19-27. (In Russ.)]
6. Латюшина Л.С., Бережная Е.С., Долгушин И.И. Влияние иммунотерапии рекомбинантным IL-1 β на клинико-иммунологические показатели пациентов с осложненными переломами нижней челюсти // Проблемы стоматологии, 2017. Т. 13, № 2. С. 49-53. [Latyushina L.S., Berezhnaya E.S., Dolgushin I.I. The effect of immunotherapy with recombinant IL-1 β on the clinical and immunological parameters of patients with complicated mandibular fractures. *Problemy stomatologii = Dentistry Problems*, 2017, Vol. 13, no 2, pp. 49-53. (In Russ.)]
7. Латюшина Л.С., Долгушин И.И., Лаптева А.В., Колбина Е.В., Финадеев А.П., Павлиенко Ю.В. Особенности эффекторных показателей фагоцитов и микробиологических параметров локального очага периапикального воспаления при различных формах хронического периодонтита // Проблемы стоматологии, 2021. № 17 (2). С. 96-102. [Latyushina L.S., Dolgushin I.I., Lapteva A.V., Kolbina E.V., Finadeev A.P., Pavlienko Yu.V. Features of the effector parameters of phagocytes and microbiological parameters of the local focus of periapical inflammation in various forms of chronic periodontitis. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*, 2021, no. 17 (2), pp. 96-102. (In Russ.)]
8. Латюшина Л.С., Алабугин А.В., Насонов А.А., Миндели Н.В., Бобрышева А.Д. Анализ структуры хирургических заболеваний ЧЛЮ в условиях госпитализации детского и взрослого населения Южного

Урала // Проблемы стоматологии. – 2021 № 17 (2). – С. 89-95. [Latyushina L.S., Alabugin A.V., Nasonov A.A., Mindeli N.V., Bobrysheva A.D. Analysis of the structure of surgical diseases of the maxillofacial region in the conditions of hospitalization of children and adults in the Southern Urals. *Problemy stomatologii = Problems of Dentistry*, 2021, no. 17 (2), pp. 89-95. (In Russ.)]

9. Маянский, Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с. [Mayansky D.N. Chronic inflammation]. Moscow: Meditsina, 1991. 272 p.

10. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.А. Апоптоз нейтрофилов // Иммунология, 1999. Т. 20, № 6. С. 12-19. [Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.A. Neutrophil apoptosis *Immunologiya = Immunology*, 1999, Vol. 20, no. 6, pp. 12-19. (In Russ.)]

11. Митронин А.В., Робустова Т.Г., Максимовский Ю.М., Лебедев К.А., Понякина И.Д. Клинико-иммунологическая характеристика деструктивных форм хронического периодонтита // Российский стоматологический журнал, 2005. № 1. С. 29-34. [Mitronin A.V., Robustova T.G., Maksimovsky Yu.M., Lebedev K.A., Ponyakina I.D. Clinical and immunological characteristics of destructive forms of chronic periodontitis. *Rossiyskiy stomatologicheskii zhurnal = Russian Dental Journal*, 2005, no. 1, pp. 29-34. (In Russ.)]

12. Раад З. Результаты непосредственной дентальной имплантации после удаления зубов по поводу хронического периодонтита и тяжелой формы генерализованного пародонтита // Естественные и технические науки, 2009. № 2 (40). С. 164-169. [Raad Z. Results of direct dental implantation after tooth extraction for chronic periodontitis and severe generalized periodontitis. *Estestvennye i tekhnicheskie nauki = Natural and Technical Sciences*, 2009, no. 2 (40), pp. 164-169. (In Russ.)]

13. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. 602 с. [Yarilin A.A. Fundamentals of immunology]. Moscow: Meditsina, 1999. 602 p.

Авторы:

Латюшина Л.С. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Малышева Л.Ю. – к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Latyushina L.S., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Malysheva L. Yu., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Пиотрович А.В. — к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Бережная Е.С. — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Лаптева А.В. — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Piotrovich A.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Berezhnaya E.S., Assistant Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Lapteva A.V., Assistant Professor, Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 03.05.2023
Принята к печати 29.06.2023

Received 03.05.2023
Accepted 29.06.2023